

Statyny a ryzyko uszkodzenia wątroby

Statins and the risk of liver damage

Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 111–115

Słowa kluczowe: statyny, cholesterol, wątroba, stłuszczenie wątroby.

Key words: statins, cholesterol, liver, fatty liver.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 5, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 73 40, tel./faks +48 12 424 73 80, e-mail: tmach@su.krakow.pl

Streszczenie

Statyny hamują biosyntezę cholesterolu i są skuteczne w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Przedstawiono wyniki badań randomizowanych i metaanaliz dotyczące działania ubocznego statyn, szczególnie zachowania się aminotransferaz u osób ze zdrową i przewlekle uszkodzoną wątrobą. Najczęstszym objawem niepożądanym u chorych leczonych statynami jest miopatia, rzadko (ok. 1–3% chorych) stwierdza się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy, nieprzekraczające zwykle 3-krotnie górnego zakresu normy. U chorych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz, którzy wymagają leczenia statynami, nie występuje zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji wątroby. Leczenie statynami nie zwiększa także ryzyka hepatotoksyczności u chorych z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Statyny są stosowane w terapii hiperlipidemii i choroby niedokrwiennej serca. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu w komórkach wątrobowych kluczowego w syntezie cholesterolu enzymu – reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), w efekcie czego zmniejsza się stężenie cholesterolu w surowicy i wątrobie [1, 2]. Działanie statyn jest jednak wielokierunkowe (plejotropowe) i wykracza poza metabolizm lipidów, obejmując poprawę czynności śródbłonnika, zmniejszanie i stabilizację blaszki miażdżycowej, ograniczanie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, zmniejszanie stresu oksydacyjnego, a także efekty przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne [1, 3].

Wprowadzenie statyn do leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego (lowastatyna w 1986 r.) było ogromnym sukcesem, porównywalnym do przełomu, ja-

Abstract

Statins inhibit cholesterol biosynthesis, and successfully prevent coronary heart disease. This paper presents the results of randomized trials and meta-analyses concerning side effects of statins, particularly increased aminotransferases in patients with chronic liver damage. The most frequent side effect of statin therapy is myopathy, and increased activity of aminotransferases in serum is rare (1-3% of patients), usually less than three times the upper limit of normal range. Patients with increased aminotransferases and treated with statins do not have increased risk of progression of liver function. Statin therapy is not associated with a higher risk of severe hepatotoxicity in patients with nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis type C.

ki dokonał się w medycynie w związku z zastosowaniem penicyliny w latach 40. i izoniazydu lub glikokortykosteroidów w latach 50. [1, 4, 5]. Leki te znalazły powszechne zastosowanie i tylko w 2005 r. na świecie wystawiono na nie ok. 14,5 mln recept [5].

Statyny są skuteczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca. Niezależnie od wieku i płci chorego zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowych u osób z chorobą niedokrwinną serca i bez niej oraz u chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy, jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca czy zespół metaboliczny [1, 2, 6]. Statyny nie tylko wydłużają przeżycie, lecz także poprawiają jakość życia chorych, zwalniają postęp cukrzycy i przewlekłych chorób nerek oraz poprawiają krążenie mózgowe i obwodowe [2].

Najczęstsze działania niepożądane statyn

Działania niepożądane statyn dotyczą zwłaszcza mięśni, wątroby i układu nerwowego. Najczęściej (ok. 0,2% leczonych) pojawia się miopatia z bolesnością lub tkliwością mięśni i wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, a znacznie rzadziej rhabdomyoliza [2, 6]. Silva i wsp. w metaanalizie obejmującej 18 randomizowanych badań klinicznych i 71 108 chorych, w tym 36 062 leczonych statynami i 35 046 *placebo*, wykazali, że statyny zmniejszały ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększały ryzyko objawów ubocznych w porównaniu z *placebo*, takich jak mialgia i wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi [7]. Przegląd dużych randomizowanych badań i opisów przypadków leczonych statynami przeprowadzony przez Law i Rudnicką wykazał, że częstość miopatii wynosiła 11/100 tys. mieszkańców/rok, a zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych nie były częstsze po statynach w porównaniu z *placebo* [8].

Poznano czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po statynach, których obecność wymaga większej ostrożności podczas leczenia. Należą do nich: podeszły wiek chorego, upośledzona czynność nerek, zwłaszcza w przebiegu cukrzycy, niedoczynność tarczycy, choroby zapalne mięśni, okres okołoperacyjny, leki i inne substancje hamujące metabolizm statyn i przez to zwiększające ich stężenie we krwi oraz nadużywanie alkoholu. Cziraky i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę objawów polekowych obejmującą 473 343 chorych, którzy przez 5 lat przyjmowali statyny [9]. Częstość hospitalizacji z powodu objawów niepożądanych była niewielka, a u chorych, którzy poza statyną otrzymywali równocześnie inne leki hamujące cytochrom P450 (CYP3A4), 6-krotnie częściej występowała miopatia. Do leków, które stosowane ze statynami mogą wywołać objawy interakcji, zaliczamy: fibraty (np. gemfibrozyl), niektóre leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, cyklosporynę, takrolimus, werapamil, amiodaron, digoksynę, doustne antykoagulanty, inhibitory proteazy wirusa HIV, niektóre leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, leki przeciwhistaminowe [8, 10, 11].

Wzrost aktywności aminotransferaz jako działanie niepożądane statyn

W celu omówienia wpływu statyn na wątrobę i jego znaczenia w praktyce klinicznej zostaną przedstawione wybrane prace dotyczące zachowania się aktywności aminotransferaz (ALT, AST) w surowicy leczonych. W badaniach retrospektywnych obejmujących 1194 chorych leczonych statynami Smith i wsp. wykazali znamienny wzrost aktywności ALT i AST u 1% chorych [12]. Charles i wsp. badali 2334 chorych, którzy przyjmowali co najmniej jedną statynę przez 4 lata, i u 0,3% z nich stwier-

dziili podwyższoną aktywność ALT, która po zaprzestaniu leczenia uległa normalizacji [13]. Z kolei Gershovich i Lyman opisali przypadek 71-letniej kobiety, u której wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz i świąd skóry podczas leczenia atorwastatyną [14]. Autorzy uważają, że wzrost aktywności tych enzymów jest stwierdzany rzadko, jest odwracalny i powraca do normy podczas kontynuacji leczenia.

Objawy uboczne ze strony wątroby u chorych leczonych statynami oceniano wielu autorów, przeprowadzono kilka metaanaliz, szereg badań na dużych kohortach i opublikowano kilka podsumowań dotychczasowych obserwacji [6–9, 15–18]. Wyniki kilku dużych badań klinicznych przedstawiono w tabeli I. Na podstawie tych prac można stwierdzić, że wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy chorych leczonych statynami jest rzadko obserwowany. Warto zapoznać się z metaanalizą 13 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych opublikowaną przez de Denusa i wsp. [17]. Autorzy ocenili 49 275 chorych leczonych statynami z powodu hiperlipidemii i prewencji choroby sercowo-naczyniowej. Częstość wystąpienia nieprawidłowych ALT i AST w surowicy była porównywalna w grupie leczonych i w grupie z *placebo* (odpowiednio 1,14% vs 1,05%), jedynie fluwastatyna powodowała częściej wzrost tych enzymów (odpowiednio 1,13% vs 0,29%). Autorzy tej publikacji stwierdzili, że lowastatyna, prawastatyna i simwastatyna nie zwiększają ryzyka wystąpienia nieprawidłowych testów wątrobowych, które świadczyłyby o uszkodzeniu wątroby [17].

Leczenie statynami chorych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz

Vuppalachchi, Teal i Chalasani badali 3 grupy chorych: leczonych lowastatyną z podwyższonymi aminotransferazami (AST >40 IU/L lub ALT >35 IU/L) (n=135), leczonych lowastatyną z prawidłowymi enzymami (n=620) i z podwyższonymi aminotransferazami bez leczenia (n=2644) [19]. Nieprawidłowy wzrost aktywności enzymów klasyfikowano jako łagodny lub ciężki. Po roku leczenia stwierdzono łagodny i ciężki wzrost ALT i AST w grupie pierwszej odpowiednio 6,6% i 0% badanych, w grupie drugiej odpowiednio 6,6% i 3% badanych oraz łagodny wzrost enzymów w grupie trzeciej, porównywalny do grupy pierwszej. Hepatotoksyczność lowastatyny występowała rzadko, a chorzy z podwyższoną aktywnością enzymów nie mieli częstszych objawów uszkodzenia wątroby podczas leczenia w porównaniu z osobami o prawidłowej aktywności enzymów przed wprowadzeniem terapii. Również Chalasani i wsp. przeprowadzili badania, aby stwierdzić, czy u chorych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz występuje większe ryzyko rozwoju reakcji hepatotoksycznej po statynach [20]. Analizowano trzy kohorty chorych obejmujące 4074 le-

Tabela I. Częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz (wzrost ALT przewyższający 3-krotnie górną granicę normy) u leczonych statynami. Zestawienie badań na dużych grupach chorych (w nawiasie pozycja piśmiennictwa)

Table I. The frequency of increased aminotransferases activity (ALT over 3 times of the upper normal range) in treated with statins. Trials on the large group of patients (references in parentheses)

Autor	Statyna	Podwyższone ALT	Uwagi
Tolman [5]	lowastatyna (20 mg)	2,6%	wzrost ALT zależny od dawki, odwracalny po odstawieniu leku
	lowastatyna (80 mg)	5,0%	
Newman [15]	atorwastatyna 10 mg (n=7258)	0,1%	49 prób klinicznych, 14 236 chorych, czas leczenia: do 52 mies.
	atorwastatyna 80 mg (n=4798)	0,6%	
	placebo (n=2180)	0,2%	
Cziraky [9]	lowastatyna 20–40 mg (n=3242)	0,6%	
	placebo (n=3248)	0,4%	
Maddrey [4]	lowastatyna 20–40 mg/dzień (n=3242)	0,6%	
	placebo (n=3248)	0,3%	
de Denus [17]	fluwastatyna	1,13%	metaanaliza, 13 badań randomizowanych
	placebo	0,29%	
de Denus [17]	lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna (n=27,276)	1,14%	49 275 chorych
	placebo (n=21,999)	1,05%	
Pfeffer [16]	prawastatyna 40 mg	1,4%	112 000 chorych, czas leczenia: 5 lat
	placebo	1,4%	
Smith [12]	ogółem statyny (n=1194)	0,5%	znaczny wzrost ALT u 1%, wzrost CK 0,9%
Charles [13]	ogółem statyny (n=2334)	0,3%	10-krotny ponad górną granicę normy wzrost ALT

czonych, a enzymy badano po 6 mies. W pierwszej grupie (n=342 chorych) z hiperlipidemią i podwyższoną aktywnością AST >40 IU/L lub ALT >35 IU/L stwierdzono łagodny do znacznego wzrost aminotransferaz u odpowiednio 4,7% i 0,6% chorych. W grupie chorych z hiperlipidemią i prawidłowymi aminotransferazami (n=1437) u 1,9% wzrost aktywności enzymów był niewielki. Natomiast w grupie chorych z podwyższonymi aminotransferazami, lecz nieleczonych statynami (n=2245) podwyższona aktywność enzymów była podobna jak w grupie leczonych. Autorzy stwierdzili, że u chorych z podwyższoną aktywnością aminotransferaz nie występuje zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji wątroby podczas leczenia statynami [20].

Przeciwwskazaniem do leczenia statynami, wymienianym w większości rekomendacji terapeutycznych, jest przewlekła choroba wątroby z aktywnością ALT i AST w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy. Mniejszy wzrost aktywności tych enzymów nie stanowi przeciwwskazania. Takie podejście wynika z wieloletnich obserwacji działań niepożądanych statyn. Wzrost aktywności ALT i AST obserwuje się rzadko, tj. u ok. 1–2% leczonych, i zależy on od dawki leku [2, 6]. Wzrost ten wraca zwykle do wartości wyjściowej po zmniejszeniu dawki statyny i może nie ulec zmianie po zwiększeniu dawki lub zastosowaniu innej statyny [2, 6].

Wcześniejsze badania doświadczalne na zwierzętach i przedrejestracyjne próby kliniczne sugerowały, że statyny mogą powodować uszkodzenie komórek wątrobowych [5]. Późniejsze badania kliniczne, przeprowadzone już po rejestracji leków, nie potwierdziły tych przypuszczeń. Czy wobec tego niewielki wzrost aktywności aminotransferaz obserwowany niekiedy u chorych leczonych statynami, a najczęściej związany z zaburzeniem czynności wątroby w przebiegu towarzyszącego zespołu metabolicznego ze stłuszczenia wątroby, może wskazywać na subkliniczne uszkodzenie wątroby? Należy podkreślić, że wzrost aktywności ALT i AST u osób leczonych tymi preparatami charakteryzuje się bezobjawowym przebiegiem, a więc może nie być uchwytany w praktyce. Ten wzrost aktywności stwierdza się zwykle w pierwszych 3–12 mies. podawania leku, jest on zależny od dawki leku i zwykle nie towarzyszą mu inne nieprawidłowości w tzw. próbach wątrobowych, szczególnie nie dochodzi do wzrostu stężenia bilirubiny w surowicy krwi. Jak jest więc znaczenie podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy chorego otrzymującego statynę, u którego nie występują objawy kliniczne uszkodzenia wątroby? Badania na dużej populacji chorych prezentowane powyżej wykazały, że niewielki wzrost tych enzymów – jako pojedyncza nieprawidłowość w badaniach biochemicznych – nie ma znaczenia klinicznego, gdyż podczas kontynuacji leczenia zazwyczaj ustę-

puje i nie prowadzi do rozwoju zmian wątrobowych. Pełnoobjawowe uszkodzenie wątroby, szczególnie z najważniejszym powikłaniem, jakim jest ostra niewydolność wątroby (ONW), pojawia się u leczonych statynami niezwykle rzadko [8]. Ryzyko wystąpienia tego powikłania było przedmiotem kilku analiz. Stwierdzono, że jest ono niewielkie, porównywalne do obserwowanego u chorych z ONW bez innej znanej przyczyny, i występuje u 1 chorego/1 mln leczonych statynami/rok [5, 8]. Według Maddreya ONW, która wymagała pilnego przeszczepu wątroby, dotyczyła trzech przypadków na 51 741 leczonych statynami w latach 1990–2002 [4].

Polekowe ciężkie uszkodzenie wątroby o znaczeniu klinicznym wiąże się z wystąpieniem objawów żółtaczki i tylko wtedy obarczone jest złą prognozą ze śmiertelnością sięgającą ok. 10% [4]. Izolowany i niewielki wzrost ALT i AST bez hiperbilirubinemii, jaki obserwuje się najczęściej po wielu lekach i niekiedy podczas leczenia statynami, ma dużo lepsze znaczenie prognostyczne. Pojawienie się podwyższonego stężenia bilirubiny w surowicy chorego podczas stosowania leku znacznie pogarsza rokowanie; takich ciężkich reakcji hepatotoksycznych nie obserwuje się po statynach [4].

Mechanizm wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy chorych leczonych statynami nie jest jasny. Być może jest on zależny od zmian w metabolizmie lipidów, związany z akumulacją reduktazy HMG-CoA lub zmniejszeniem napływu metabolitów cholesterolu do wątroby [5]. Nie można wykluczyć ewentualnego ujawnienia się pod wpływem statyn autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) [21, 22]. Leki te mogą stanowić potencjalny czynnik indukujący reakcję autoimmunologiczną u niektórych chorych. Alla i wsp. opisali troje chorych z prawdopodobnym rozwojem AIH podczas terapii statynami [21]. U dwóch mężczyzn (wiek 47 i 51 lat) oraz jednej kobiety (57 lat) wystąpiły po wprowadzeniu statyn objawy kliniczne AIH z pojawieniem się w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw mięśniówce gładkiej oraz hipergammaglobulinemii. Biopsja wątroby ujawniła różnego stopnia włóknienie i nacieki zapalne złożone z komórek plazmatycznych porównywalne do opisywanych u chorych z AIH [21, 22]. U pacjentki zapalenie wątroby spowodowane statynami rozwinęło się 2-krotnie podczas zażywania simwastatyny i atorwastatyny i miało ciężki przebieg z utrzymywaniem się objawów nawet po zaprzestaniu leczenia. Wszyscy chorzy dobrze zareagowali na typowe leczenie immunosupresyjne [21, 22].

Z piśmiennictwa znany jest też opis przypadku ostrego cholestatycznego zapalenia wątroby po atorwastatinie i ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego po statynie [23]. Niektóre statyny mogą hamować sekrecję żółci oraz wiązanie innych leków z kwasem glikuronowym przed ich wydzieleniem z komórki wątrobowej

[11]. Do tych leków należy gemfibrozyl, który podawany razem z lowastatyną, simwastatyną i rozuwastatyną znamienne zwiększa ryzyko pojawienia się objawów niepożądanych [11]. Warto też wspomnieć, że początkowo przypuszczano, że statyny mogą być karcinogenne, jednak żadne z badań trwających nawet ponad 10 lat nie wykazało ani zwiększonego ryzyka rozwoju raka, ani też możliwości zapobiegania nowotworom [18, 24, 25].

Podsumowując, należy stwierdzić, że statyny niezwykle rzadko powodują wzrost aktywności aminotransferaz bez cech uszkodzenia wątroby. Wstrzymywanie leczenia z tego powodu nie ma uzasadnienia, gdyż korzyść ze stosowania tych leków wyraźnie przewyższa ewentualne ryzyko. Jest też mało prawdopodobne, aby chory ze znacznym uszkodzeniem wątroby (np. ostre wirusowe zapalenie wątroby lub alkoholowe zapalenie wątroby) był brany pod uwagę w leczeniu statynami, a niewielki wzrost aminotransferaz nieprzewyższający 3-krotnie górnego zakresu normy nie jest przeciwwskazaniem do terapii [4, 26–29]. Dotychczasowe badania wykazały, że statyny nie nasilają już istniejącego uszkodzenia wątroby. Leki te są więc bezpieczne, a nawet mogą być traktowane jako hepatoprotekcyjne w stłuszczeniu wątroby, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby i przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C [4, 30, 31]. Obserwacje kliniczne nie potwierdziły bowiem, aby statyny pogarszały stan wątroby u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, któremu często towarzyszą zaburzenia metabolizmu lipidów [24, 32].

Piśmiennictwo

1. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-33.
2. Shepherd J. Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials. *J Intern Med* 2006; 260: 305-19.
3. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 624-9.
4. Maddrey WC. Drug-induced liver disease: 2006. The risk profile of statins. American Association for the Study of the Liver Diseases. Annual Meeting, Boston, 2006.
5. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1374-80.
6. Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97: 44C-51C.
7. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ i wsp. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26-35.
8. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006; 97 (suppl.): 52C-60C.
9. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM i wsp. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61C-68C.
10. Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2006; 46: 479-88.

11. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 27C-31C.
12. Smith CC, Bernstein LI, Davis RB i wsp. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med* 2003; 163: 688-92.
13. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG i wsp. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005; 118: 618-24.
14. Gershovich OE, Lyman AE Jr. Liver function test abnormalities and pruritus in a patient treated with atorvastatin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 150-4.
15. Newman C, Tsai J, Szarek M i wsp. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61-7.
16. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM i wsp. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002; 105: 2341-6.
17. de Denus S, Spinler SA, Miller K i wsp. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 584-91.
18. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA i wsp. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2307-13.
19. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 62-5.
20. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J i wsp. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-92.
21. Alla V, Abraham J, Siddiqui J i wsp. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-61.
22. Pelli N, Setti M, Ceppa P i wsp. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-4.
23. de Castro ML, Hermo JA, Baz A i wsp. Acute cholestatic hepatitis after atorvastatin reintroduction. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 21-4.
24. Gibson K, Rindone JP. Experience with statin use in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1278-9.
25. Baigent C, Keech A, Kearney PM i wsp. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
26. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 58-62.
27. Anfossi G, Massucco P, Bonomo K i wsp. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 215-24.
28. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA i wsp. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-7.
29. Kiyici M, Gulten M, Gurel S i wsp. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-8.
30. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP i wsp. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 873-83.
31. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-71.
32. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 902-7.